

Über Derivate
der drei isomeren Phenylthiazole

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JAN ECKENSTEIN

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie., AG.

1950

Über Derivate der drei isomeren Phenylthiazole

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JAN ECKENSTEIN

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie., AG.

1950

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 4. Juli 1949.

Prof. Dr. *Max Geiger-Huber*,
Dekan.

Herrn *Jan Eckenstein* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 4. Juli 1949 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 4. Juli 1949 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über Derivate der drei isomeren Phenylthiazole

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Anorganisch-chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Über Derivate der drei isomeren Phenylthiazole.

Die drei isomeren p-Amino-phenyl-thiazole besitzen, wie früher berichtet wurde¹⁾, eine sehr starke tuberkulostatische Wirkung. Es war daher von Interesse, zu diesen Thiazolderivaten isostere und strukturähnliche Verbindungen herzustellen, um so die Möglichkeit zu erhalten, die Strukturbedingtheit dieser Eigenschaft zu überprüfen. Wir berichten im folgenden über die Synthese und über die chemischen Eigenschaften einer grösseren Zahl analoger Verbindungen. Tabelle I enthält die in diesem Zusammenhang von uns nach den üblichen Methoden neu hergestellten Thiazolderivate.

Die bakteriostatische Aktivität dieser neuen Verbindungen, sowie der schon bekannten Thiazolderivate: 2-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 2-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 2-Phenylthiazol, 4-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 4-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 4-Phenylthiazol, 5-(p-Amino-phenyl)-thiazol und 5-Phenylthiazol gegenüber Tbc-Kulturen in *Lockemann-Nährlösung* ist der Tabelle II zu entnehmen. Angegeben ist die Konzentration (d. i. c Mol im Liter als $-\log c = p_c$), die noch eine totale Hemmung bewirkt. Interessant ist an den Ergebnissen, dass die

¹⁾ H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch & E. Suter, *Helv.* **30**, 2058 (1947).

drei isomeren Phenylthiazole inaktiv sind, während bei den angegebenen in p-Stellung substituierten Derivaten eine merkliche wachstumshemmende Wirkung gegenüber Tbc-Oberflächenkulturen in *Lockemann*-Nährlösung vorhanden ist.

Tabelle 1.

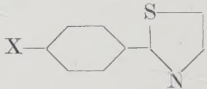
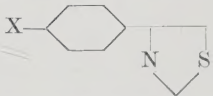
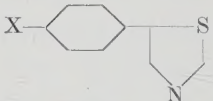
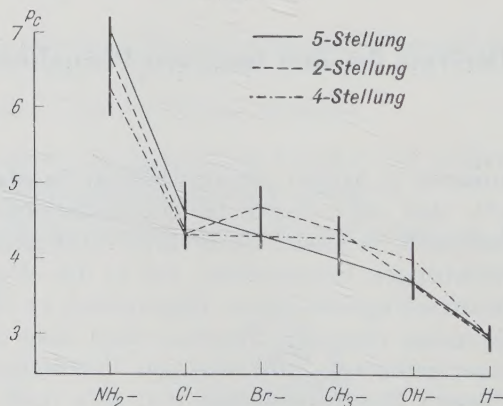
Formel	X	Schmelzpunkt
	Cl	38,5—40°
	Br	52—53°
	CH ₃	flüssig; Sdp. 146—147°/10 mm
	Cl	64°
	Br	76—77°
	CH ₃	66—67°
	Cl	43—44°
	Br	66—67°
	CH ₃	87°
	OH	235—237°

Tabelle II.



Die Deutung dieser Beobachtung kann einmal darin gesucht werden, dass die Substituenten —Cl, —OH, —NH₂ und —CH₃ Haftstellen¹⁾ darstellen und auf diese Weise für die Wirkung verantwortlich

¹⁾ Dass auch die CH₃-Gruppe ähnlich wie —Cl, —OH, —NH₂, bei denen durch die übliche Oktett-Schreibweise Elektronenpaare für die Ausbildung von Koordinationsbindungen sichtbar gemacht werden, sich koordinierend betätigen kann, trotzdem bereits die für Kohlenstoff charakteristische „maximale“ Koordinationszahl 4 vorliegt, wird durch die Struktur des Tetramethylplatins (siehe *R. E. Rundle & J. H. Sturdivant*, *Am. Soc.* **69**, 1564 (1947)) und des dimeren Trimethylaluminiums wahrscheinlich, in denen die CH₃-Gruppe als Ganzes ähnlich wie —Cl in den entsprechenden Verbindungen die Koordinationszahl 2 besitzt. Siehe auch *H. G. Grimm*, *Z. El. Ch.* **31**, 480 (1925).

sind. Andererseits ist aber auch denkbar, dass die für die Wirkung notwendigen p-ständigen Substituenten in der Struktur des Restes $-C_6H_4-C_3H_2NS$ eine für die Aktivität notwendige Veränderung verursachen.

Als eine weitere in diese Reihe einzuordnende Verbindung stellten wir noch das 2-(p-Aminophenyl)-oxazol nach den Angaben von *J. Rosenbaum & W. E. Cuss*¹⁾ her. Die biologische Prüfung ergab für diese Verbindung eine totale Wachstumshemmung der Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährlösung bei einer Konzentration von 10^{-6} Mol im Liter. Der Ersatz von $-S-$ durch $-O-$ verursachte demnach nur eine unwesentliche Wirkungsverminderung.

Experimenteller Teil²⁾.

Übliche Aufarbeitung bedeutet: Nach dem Abdampfen des Alkohols und Lösen des Rückstandes in 2-n. HCl wird durch Ausäthern und, wenn nötig, Filtrieren gereinigt. Aus der sauren Lösung wird mit Soda die Base in Freiheit gesetzt und durch Ausäthern oder Abnutschen isoliert.

2-(p-Chlor-phenyl)-thiazol. Zu 6,9 g p-Chlorthiobenzamid³⁾, bereitet aus p-Chlorbenzoesäure-nitril⁴⁾ in 150 cm³ Alkohol, wurden 10 g (berechnet 5 g) depolymerisierter Bromacetaldehyd gegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte. Nach 2½stündigem Kochen unter Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Das abgenutzte Rohprodukt lieferte nach der Reinigung durch Sublimation bei 11 mm und 90–100° Badtemperatur weisse Nadeln vom Smp. 38,5–40°. Ausbeute 51% der Theorie.

4,952 mg Subst. gaben 10,08 mg CO₂ und 1,38 mg H₂O

3,997 mg Subst. gaben 0,268 cm³ N₂ (27°, 739 mm)

C₉H₆NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(195,66) Gef. „ 55,52 „ 3,12 „ 7,42%

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Alkohol vom Smp. 154,5–156°.

4,890 mg Subst. gaben 0,574 cm³ N₂ (23°, 741 mm)

C₁₅H₅O₇N₄ClS Ber. N 13,19% Gef. N 13,20%

2-(p-Bromphenyl)-thiazol. In eine Lösung von 4,4 g p-Brom-thiobenzamid⁵⁾ in 100 cm³ Alkohol wurde das Destillat von 10 g Bromacetaldehyd eingetropft und die Kondensation durch 2stündiges Kochen unter Rückfluss vervollständigt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 2,6 g. Nach dem Sublimieren bei 12 mm und 90–100° Badtemperatur wurde das 2-(p-Bromphenyl)-thiazol in weissen Nadeln vom Smp. 52–53° erhalten. Ausbeute 47%.

4,436 mg Subst. gaben 7,36 mg CO₂ und 1,07 mg H₂O

3,810 mg Subst. gaben 0,188 cm³ N₂ (23°, 739 mm)

C₉H₆NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%

(240,12) Gef. „ 45,27 „ 2,70 „ 5,53%

Pikrat: Aus alkoholischer Lösung gewonnen und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Plättchen vom Smp. 161–163°.

2,680 mg Subst. gaben 0,284 cm³ N₂ (22°, 746 mm)

C₁₅H₅O₇N₄BrS Ber. N 11,94% Gef. N 12,03%

¹⁾ Am. Soc. **64**, 2444 (1942).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

³⁾ K. Kindler & A. Treu, A. **450**, 8 (1926).

⁴⁾ H. T. Clarke & R. R. Read, Org. Synth., Coll. Vol. I, 500 (1932).

⁵⁾ F. Saulmann, B. **33**, 2636 (1900).

2-(p-Tolyl)-thiazol. 6 g p-Tolylsäure-thio-amid in 150 cm³ Alkohol wurden mit 6 g depolymerisiertem Bromacetaldehyd versetzt, wobei die Reaktion unter Selbsterwärmung einsetzte. Es wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann wie üblich aufgearbeitet und so 6 g rohes 2-(p-Tolyl)-thiazol gewonnen. Zweimalige Destillation im Vakuum ergab 3,4 g vom Sdp. 150—151°/14 mm. Das reine 2-(p-Tolyl)-thiazol ist eine schwach gelblich gefärbte, leicht ölige Flüssigkeit vom Sdp. 146—147° (10 mm). Ausbeute 2,5 g (36% der Theorie).

3,552 mg Subst. gaben 8,94 mg CO₂ und 1,64 mg H₂O

6,033 mg Subst. gaben 0,415 cm³ N₂ (19°, 730 mm)

C₁₀H₈NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%

(175,24) Gef. „ 68,69 „ 5,17 „ 7,72%

Pikrat: Wie üblich bereitet und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Smp. 159°.

2,629 mg Subst. gaben 0,327 cm³ N₂ (23°, 735 mm)

C₁₆H₁₂O₇N₄S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,84%

4-(p-Chlorphenyl)-thiazol. Dieser schon von *Becker*¹⁾ aus dem 4-(p-Aminophenyl)-thiazol bereitete Körper wurde von uns auf einem andern Weg dargestellt. In 100 cm³ Alkohol lässt man 4,7 g p-Chlor- ω -bromacetophenon und ca. 2,5 g Thioformamid 2 Stunden auf dem Wasserbad kochen. Nach zweimaliger Sublimation des Rohproduktes bei 14 mm und 100—120° Badtemperatur lag der Smp. bei 64°. Ausbeute 41% der Theorie. *Becker* fand für dieselbe auf anderem Weg dargestellte Verbindung den Smp. 53—54°. Bei der Nachkontrolle lag nun der Schmelzpunkt sowie der Mischschmelzpunkt bei 64°. Aus der Schmelze der beiden Verbindungen kristallisierte zumeist die tiefer schmelzende Modifikation aus, durch Impfen mit höher schmelzenden Kristallen ging sie in die bei 64° schmelzende Modifikation über.

3,919 mg Subst. gaben 7,92 mg CO₂ und 1,12 mg H₂O

5,416 mg Subst. gaben 0,347 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₉H₆NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(195,66) Gef. „ 55,14 „ 3,20 „ 7,23%

Pikrat: Smp. 159—160°, aus Alkohol.

2,590 mg Subst. gaben 0,301 cm³ N₂ (25°, 746 mm)

C₁₅H₉O₇N₄ClS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,08%

4-(p-Bromphenyl)-thiazol. Die durch 3stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad durchgeführte Kondensation von 4 g p-Brom- ω -bromacetophenon mit ca. 2 g Thioformamid in 50 cm³ Alkohol ergab nach der üblichen Aufarbeitung 1,95 g (56,5% der Theorie) eines schon ziemlich reinen Produktes. Nach zweimaliger Sublimation bei 13 mm und 120—130° Badtemperatur lag der Smp. bei 76—77°.

4,960 mg Subst. gaben 8,15 mg CO₂ und 1,20 mg H₂O

3,740 mg Subst. gaben 0,185 cm³ N₂ (24°, 739 mm)

C₉H₆NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%

(240,12) Gef. „ 44,84 „ 2,71 „ 5,53%

Pikrat: Blättchen aus Alkohol, Smp. 160—161°.

3,121 mg Subst. gaben 0,335 cm³ N₂ (23°, 748 mm)

C₁₅H₉O₇N₄BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 12,18%

4-(p-Tolyl)-thiazol. Eine ätherische Lösung von ca. 3 g Thioformamid wurde in der Kälte fast zur Trockne eingedampft und dann 100 cm³ Alkohol und 4,3 g ω -Brom-p-methyl-acetophenon zugegeben. Die sofort einsetzende Reaktion wurde durch 2stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt.

¹⁾ Dissertation *C. Becker*, Basel 1948.

Aus dem wie üblich aufgearbeiteten Rohprodukt (2,35 g) sublimierte bei 13 mm Druck und 100–110° das reine 4-(p-Tolyl)-thiazol in weissen Kristallen vom Smp. 66–67°. Ausbeute 48,5%.

4,390 mg Subst. gaben 11,03 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

3,53 mg Subst. gaben 0,248 cm³ N₂ (25°, 741 mm)

C₁₀H₉NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%

(175,24) Gef. „ 68,55 „ 5,28 „ 7,85%

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Alkohol, Smp. 139–140°.

3,204 mg Subst. gaben 0,388 cm³ N₂ (23°, 743 mm)

C₁₆H₁₂O₇N₄S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,66%

5-(p-Chlorphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol¹⁾ wurden in Salzsäurelösung diazotiert und mit 2 g Kupfer(I)chlorid versetzt. Nach Aufhören der Gasentwicklung wurde auf dem Wasserbad kurz erwärmt, dann mit Soda neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das übergelassene Öl erstarrte in der Kälte und konnte durch Vakuumsublimation bei 95–110° gereinigt werden. Smp. 43–44°. Ausbeute 0,52 g (52% der Theorie).

4,056 mg Subst. gaben 8,22 mg CO₂ und 1,138 mg H₂O

4,420 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N₂ (27°, 740 mm)

C₆H₅NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(424,77) Gef. „ 55,31 „ 3,14 „ 6,97%

Pikrat: Aus Alkohol, Smp. 169–170°.

2,284 mg Subst. gaben 0,275 cm³ N₂ (26°, 742 mm)

C₁₅H₉O₇N₄CIS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,42%

5-(p-Bromphenyl)-thiazol. Wurden 1,1 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol in Bromwasserstoffsäurelösung diazotiert, mit 2 g frisch gefälltem Kupfer versetzt und nach beendeter Reaktion kurz erwärmt, so konnten aus der mit Soda neutralisierten Lösung durch Ausäthern und Wasserdampfdestillation des Ätherrückstandes 0,67 g (45% der Theorie) eines sehr reinen Präparates gewonnen werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther schmolz das 5-(p-Bromphenyl)-thiazol bei 66–67°.

3,981 mg Subst. gaben 0,208 cm³ N₂ (23°, 753 mm)

C₉H₆NBrS (240,12) Ber. N 5,83% Gef. N 5,97%

Pikrat: Smp. 182–183°, aus Alkohol.

3,324 mg Subst. gaben 0,348 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₁₅H₉O₇N₄BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 11,86%

5-(p-Tolyl)-thiazol. 2,65 g p-Methyl- ω -amino-acetophenon-hydrochlorid²⁾ wurden mit 12 g 100-proz. Ameisensäure und 0,8 g wasserfreiem Natriumformiat 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft und der Rückstand 8mal mit je 15 cm³ Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers blieben 1,1 g (43,5% der Theorie) rohes ω -Formamino-p-methyl-acetophenon zurück. Diese in der Literatur nicht beschriebene Verbindung wurde jedoch nicht rein dargestellt, sondern direkt mit 2 g Phosphorpentasulfid auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 10 Minuten war die Reaktion beendet. Es wurde mit wenig Wasser versetzt, dann mit 100 cm³ Salzsäure (1:1) erwärmt und die Lösung filtriert. Aus dem alkalisch gemachten Filtrat konnte mit Wasserdampf das 5-(p-Tolyl)-thiazol abgetrieben werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther resultierten 410 mg 5-(p-Tolyl)-thiazol (38% der Theorie) vom Smp. 87°.

3,822 mg Subst. gaben 9,63 mg CO₂ und 1,678 mg H₂O

4,059 mg Subst. gaben 0,290 cm³ N₂ (27°, 741 mm)

C₁₀H₉NS Ber. C 68,51 H 5,14 N 7,99%

(175,24) Gef. „ 68,76 „ 4,91 „ 7,93%

¹⁾ Dissertation C. Becker, Easel 1948.

²⁾ H. Ryan, B. 31, 2132 (1898).

5-(p-Oxyphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol wurden in schwefelsaurer Lösung diazotiert und nach Eintropfen in 50-proz. Schwefelsäure von 60° 10 Minuten im Sieden gehalten. Nach Erkalten wurde genau neutralisiert, das ausgefallene 5-(p-Oxyphenyl)-thiazol abgetrennt und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 580 mg (64% der Theorie). Smp. 235—236°.

4,121 mg Subst. gaben 9,242 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O

3,674 mg Subst. gaben 0,261 cm³ N₂ (27°, 741 mm)

C ₉ H ₇ ONS	Ber. C 60,99	H 3,98	N 7,90%
(177,21)	Gef. „ 61,20	„ 3,97	„ 7,88%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (*E. Thommen* und *V. Grieder*), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (*Dr. H. Gysel*).

Zusammenfassung.

Es wird eine Reihe von in p-Stellung substituierten Derivaten der drei isomeren Phenylthiazole beschrieben. Einige dieser Verbindungen hemmen Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährlösung.

Curriculum vitae

Am 26. Juni 1923 wurde ich, Jan Ferdinand *Eckenstein*, als Sohn des Rudolf Eckenstein, Kaufmann, von Basel, und seiner Gattin Laura geborene Aemmer in Nitra (Tschechoslowakei) geboren.

Ich besuchte die Basler öffentlichen Lehranstalten und beendete meine Schulzeit 1943 nach Erlangung des eidgenössischen Maturitätsausweises, Typus B, am Realgymnasium. Im Herbst des selben Jahres begann ich mein Studium der Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.

Nach Absolvierung des Normalstudienplanes für Chemie der ETH. erlangte ich durch Arbeiten in organischer Chemie, physikalischer Chemie, organisch- und anorganisch-technischer Chemie und durch Ablegen der mündlichen Prüfungen am 5. November 1947 das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Anschliessend begann ich mit meiner Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika bei den Herren Professoren und Doktoren H. Erlenmeyer, H. E. Fierz-David, H. Gessner, A. Guyer, P. Niggli, A. Pfluger, U. R. Ruegger, L. Ruzicka, P. Scherrer, W. D. Treadwell und G. Trümpler.

